第 16 卷 第 1 期　　昆 虫 学 报　　Vol. 16, No. 1
1973 年 5 月　　ACTA ENTOMOLOGICA SINICA　　May, 1973

化学结构与生物活性：N-取代氨基甲酸乙酯的合成与驱蚊活性

驅避剂研究組
（中国科学院动物研究所）

摘要　用氯甲酸乙酯与不同的胺类反应，合成了一系列取代氨基甲酸乙酯类化合物。用埃及伊蚊(*Aedes aegypti* L.)进行驱避活性测定，所得结果表明，N-一元取代化合物的效果，以 K-1023 较明显。在 N, N-二元取代化合物中，以 K-1065 的效果最好。一些化合物的分配系数与驱避比值的对数值之间，大致有一条直线关系，分配系数低时，驱避比值大致要高一些。在所测化合物的红外强吸收峰波数与驱避比值，看不出有相关性。

前　　言

使用驱避剂是预防疟疾传染和保护人民健康的重要措施之一。三十多年来许多科学工作者研究了不同类型的大量的有机化合物，试图寻找性能优异的驱蚊药物(King, 1954; Smith, 1967)。自 50 年代 DETA 作为有效的驱避剂报道以来(McCabe 等, 1954; Gilbert 等, 1955, 1957)，人们深入地研究了它的化学结构、理化性质与驱避活性的关系，其中包括苯环上不同取代基的位置和酰胺基上氨基的变化，羰基的氧变为氮等，都未得到预期的结果(Johson 等, 1968; Garson 等, 1970)。多年来许多从事这方面研究的工作者，曾注意到在已知有效的驱避化合物中，酰胺类化合物占相当多数，并认为在酰胺分子中胺基的变化，对驱避效果具有重要的影响(Батаев 等, 1964)。Маслии 等(1970)曾对氨基甲酸酯类进行了研究，发现这类化合物有较高的驱避活性，它的驱避有效基团是 $>NC(=O)<$，这与 DETA 有效基团的基本结构相类似。有人曾进一步指出，驱避剂有两个中心，即亲电中心和亲核中心，这在驱避剂分子中是不可缺少的。并阐明了酰胺这一有效基团在 DETA 驱避活性中的作用，而且预言在不久的将来会有更有效的驱蚊药物出现(Kashin, 1967)。本文报道一系列不同取代氨基甲酸乙酯，通式为：

$$\begin{matrix}R_1\\R_2\end{matrix}\!\!>NC\!\!\begin{matrix}\nearrow O\\ \searrow OC_2H_5\end{matrix}$$

其中 R_1 为烷基、环烷基、苯基、取代苯基、呋喃基；R_2 为烷基、酰基或氢；或 R_1R_2 为吡咯啶、吗啡啉、哌啶、2-甲基哌啶、四氢哌啶、四氢喹啉等。合成方法是(1)取代伯胺和仲胺与氯甲酸乙酯在苯中进行反应，用三乙胺脱氯化氢。(2)甲酰或乙酰替苯胺在苯中与金属钠变为钠盐，然后与氯甲酸乙酯缩合。其反应式如下：

(1) $$\begin{matrix}R_1\\R_2\end{matrix}\!\!>NH\,(或\ RNH_2) + ClC\!\!\begin{matrix}\nearrow O\\ \searrow OC_2H_5\end{matrix} \xrightarrow{三乙胺} \begin{matrix}R_1\\R_2\end{matrix}\!\!>N(RNH)C\!\!\begin{matrix}\nearrow O\\ \searrow OC_2H_5\end{matrix}$$

表 1 N-取代氨基甲酸乙酯的化学结构和物理常数

化合物编号	结构式	沸点*（℃/毫米）	N_D^{20}	红外强吸收峰波数（cm^{-1}）	元素分析 C 计算值	C 实验值	H 计算值	H 实验值	N 计算值	N 实验值
K-1014	$((CH_3)_2CH)_2NC(=O)OC_2H_5$	76—9/14[1]	1.4261		62.42	61.86 61.94	10.98	11.13 11.12	8.09	8.41 8.42
K-1015	$(n-C_3H_7)_2NC(=O)OC_2H_5$	87—9/14[2]	1.4283	410	62.42	61.86 61.80	10.98	10.98 11.21	8.09	7.97 7.78
K-1016	[cyclopentyl]$-NHC(=O)OC_2H_5$	116—7/14[3]	1.4633	635	61.14	61.03 61.13	9.55	10.03 9.78	8.91	8.98 9.11
K-1017	[cyclohexyl]$-NHC(=O)OC_2H_5$	熔点 54—55℃[4]（苯-石油醚）							8.18	7.80 7.93
K-1018	$n-C_4H_9NHC(=O)OC_2H_5$	102—3/14[5]	1.4308		57.91	57.77 57.91	10.20	10.94 10.64	9.65	9.64 10.01
K-1019	[piperidino]$N-C(=O)OC_2H_5$	93—4/14[6]	1.4584	650	61.14	61.02 60.87	9.55	9.60 9.62	8.91	8.72 8.96
K-1020	[morpholino]$N-C(=O)OC_2H_5$	103/14[7]	1.4590	570					8.80	8.22 8.24
K-1021	[pyrrolidino]$N-C(=O)OC_2H_5$	94—7/14[8]	1.4544		58.60	58.09 58.22	9.09	9.22 9.10	9.79	10.08 10.09
K-1022	$CH_3(CH_2)_6NHC(=O)OC_2H_5$	135—7/14[9]	1.4398	635	64.17	64.14 63.88	11.23	10.84 11.10	7.48	6.82 6.92
K-1023	[furyl]$-NHC(=O)OC_2H_5$	66—9/0.07[10]	1.4807	595						
K-1024	[2-methylpiperidino]$N-C(=O)OC_2H_5$ (CH_3)	102—4/14[11]	1.4592		63.15	64.04 62.87	9.94	10.38 10.20	8.18	8.20 8.31

K-1025	(ring)$N-C(=O)OC_2H_5$	98—100/14[12]	1.4750		61.93	61.84 62.06	8.39	8.73 8.50	9.03	8.98 8.99
K-1063	$C_2H_5O-C_6H_4-NHC(=O)OC_2H_5$	熔点 39—41°C[13]		580	63.11	62.99 63.11	7.17	7.42 7.15	6.70	6.91 6.88
K-1064	$C_6H_5-NHC(=O)OC_2H_5$	125—6/5[14]	1.5351	510	65.45	66.12 66.36	6.92	7.25 7.12	8.48	8.69 8.33
K-1065	$C_6H_5-N(CHO)-C(=O)OC_2H_5$	94—6/0.03[15]	1.5307	690						
K-1066	$(CH_3)_2C_6H_3-NHC(=O)OC_2H_5$	93—4/0.04[16]	1.5388	440	68.39	69.08 68.99	7.77	7.38 7.39	7.25	7.55 7.23
K-1107	(ring)$N-C(=O)-OC_2H_5$	89—90/0.02[17]	1.5458	400	70.19	70.43 70.07	7.31	7.16 7.04	6.82	6.72 6.74
K-1119	$(CH_2)_6NC(=O)OC_2H_5$	68—9/1[18]	1.4612(25°C)		63.15	62.83 62.95	9.94	9.82 10.23	8.19	8.32 8.26
K-1140	$C_6H_5-N(CHO)-CH_2C(=O)OC_2H_5$	95—6/0.03[19]	1.5320	695	63.77	63.55 63.74	6.28	5.78 5.84	6.76	6.89 6.82
K-942	$C_6H_5-N(COCH_3)-C(=O)OC_2H_5$	81—4/0.03[20]	1.5292						6.76	7.45 7.46

* (1) 见 J. Org. Chem. **23**, 1152 (1958); (2) Ber. **53**, B 150—8 (1920); (3) J. Am. Chem. Soc. **75**, 1729 (1953); (4) J. Am. Chem. Soc. **72**, 5592 (1950); Bull. Soc. Chem. France 1951, 802—6; (5) J. Chem. Soc. **115**, 1010 (1939); (6) J. Chem. Soc. 1948, 874—81; (12) (17) 见 Beil. **22**, (489) 58, 59; (13) Beil. **13**, 480; (14) (15) (19) (20) Beil. **12**, 320 (218); 433, 434, 476; (18) Ж. орган. хим. 6(4) 706 (1970); (10) Beil **17**, 248; (7) (8) (9) (11) (16) 未见报道。

(2)
$$C_6H_5-\underset{\underset{C(=O)H\ \left(-C(=O)CH_3\right)}{|}}{NH} \xrightarrow{Na} C_6H_5-\underset{\underset{C(=O)H\ \left(-C(=O)CH_3\right)}{|}}{N}-Na \xrightarrow{ClC(=O)OC_2H_5} C_6H_5-\underset{\underset{C(=O)H\ \left(-C(=O)CH_3\right)}{|}}{N}-C(=O)OC_2H_5$$

同时,为了比较驱避活性,由甲酰替苯胺和溴乙酸乙酯用第二个方法合成了 N-苯基 N-甲酰氨基乙酸乙酯。

用所合成的化合物进行了对埃及伊蚊（*Aedes aegypti* L.）的驱避效果以及化合物的分配系数,红外吸收光谱的测定[1]等,从而研究化学结构、分配系数和红外强吸收峰波数与驱避活性之间的关系。

实 验 部 分

1. 取代氨基甲酸乙酯的合成

（1）N-取代, N, N-二取代氨基甲酸乙酯：将 N, N-二异丙胺（Маслии 等, 1970）0.25 克分子溶入 200 毫升苯中,加入三乙胺 0.25 克分子,在搅拌的情况下,徐缓滴加氯甲酸乙酯 0.25 克分子及 100 毫升苯,反应并用冷水冷却。滴加后室温下搅拌一小时,再加热迴馏并搅拌一小时。放冷后滤出沉淀,蒸出溶剂,剩余物真空蒸馏。所用各种胺类、氯甲酸乙酯和三乙胺等均为化学纯试剂。各化合物的物理常数见表 1。

（2）N-苯基 N-甲酰（或乙酰）氨基甲酸乙酯和 N-苯基-N-甲酰氨基乙酸乙酯：将 N-甲酰替苯胺（Allen 和 Bell, 1944）(或乙酰替苯胺）0.15 克分子及 70 毫升干燥苯,在搅拌情况下加入金属钠屑 0.15 克原子,使全部作用。然后滴加氯甲酸乙酯（或溴乙酸乙酯）0.15 克分子及 20 毫升干燥苯,反应并用冷水冷却。滴加后,室温下搅拌一小时,再加热迴馏并搅拌三小时。放冷后滤出沉淀,滤液用水洗后干燥。蒸去溶剂,剩余物真空蒸馏。物理常数见表 1。

2. 对埃及伊蚊的驱避测定

先将背部毛已剪光（6×6 厘米）的豚鼠,放入特制的木盒内,使其不能移动。在盒盖的中部暴露已剪毛的皮肤。用微量注射器取 0.1 毫升药滴在皮肤上,边滴边用一端有一平方厘米面积的小玻棒涂抹均匀。测定时,使豚鼠涂药的皮肤露出 5×5 厘米,然后放入蚊笼中,暴露 2 分钟,并观察叮血蚊数。每隔约一小时观察一次,直至第一次有雌蚊吸血即作为测定的化合物失效。

将 20 种化合物分为 5 组。每种化合物配成 50% 的乙醇溶液, DETA 为 12.5% 乙醇溶液。每组试验均用 DETA 比较,重复 4 次。5 个组 DETA 的保护时间用方差分析,各组间的试验条件变差不明显。在此基础上求出 DETA 的平均保护时间为 459 分钟。并用多重比较（multiple comparisons）的 t 法,计算 20 种化合物和 DETA 的保护时间的显著性差数约为 190 分钟（显著性水平为 5%）。每个化合物与 DETA 保护时间的比值,作为驱避效果的比较,结果见表 2。

1）红外吸收光谱由中国科学院化学研究所测定。

用同样的测定方法，比较了 K-1023，K-1065 的原油与 DETA 原油的效果，药量为 0.05 毫升，结果见表 2。

表 2　取代氨基甲酸乙酯对埃及伊蚊的驱避效果、毒性及分配系数

化合物	保护时间（分钟）		分配系数	原油保护时间（小时）	LD_{50}（小白鼠）（毫克/公斤）
	试验化合物	与 DETA 比值			
K-1014	3	0.007	31.98		
K-1015	4	0.009	—		
K-1016	124	0.270	7.02		
K-1017	148	0.322	—		
K-1018	72	0.157	6.35		
K-1019	4	0.009	—		
K-1020	52	0.113	0.30		
K-1021	3	0.007	—		
K-1022	84	0.183	5.52		
K-1023	399	0.869	1.69	6	
K-1024	2	0.004	—		
K-1025	2	0.004	—		
K-1063	2	0.004	—		
K-1064	4	0.009	—		
K-1065	493	1.074	0.87	10	2.970
K-1066	3	0.007	—		
K-1107	115	0.251	1.02		
K-1119	130	0.298	3.28		
K-1140	56	0.122	1.34		
K-942	3	0.007	—		
DETA	459	1.000		15	1.400

3. 毒性测定

将 DETA 和 K-1065 用体重为 18—20 克的小白鼠进行胃灌注射，一次口服 0.2 毫升，24 小时后检查死亡率，依梯级上下测定法计算 LD_{50}，结果见表 2。

4. 分配系数测定

根据 Zirvi 等（1969）和 Collander（1950）方法，将 400 毫克化合物样品，加入 20 毫升正辛醇（经 6*N* H_2SO_4、6*N* NaOH 依次处理，并用蒸馏水洗至中性）使溶解。然后加入 200 毫升蒸馏水（经正辛醇饱和），在恒温 25℃ 水浴内，充分搅拌一小时，离心 20 分钟（3,200 r. p. m.）后，分开有机层和水层。

将有机层和水层分别取一定量，用凯氏定氮法测定两相中化合物的浓度，并计算各化合物的分配系数。结果见表 2。

讨　　论

由表 2 中的结果可以看出，在 N-取代的氨基甲酸乙酯化合物中，N-一取代化合物的取代基为呋喃、环烷和直链烷烃基的驱避效果，略优于取代基为氮杂环的 N, N-二取代化合物。在 N, N-二取代化合物中，取代基增大如四氢喹啉、六次甲基亚胺等，则驱避活性

增高。但在N上的取代基为苯环的化合物中，如N上再取代一个甲酰基则活性增高。

在一元取代化合物中，呋喃、环烷和直链烷烃基的效果，要比苯环取代化合物高，其中以 N-(α-氨基呋喃)甲酸乙酯为最明显。在苯环取代的甲酸乙酯中，苯环上无论引入乙氧基或 3,4-二甲基都未能增加其活性。在二元取代化合物中，含氮杂环的只有六次甲基亚胺和四氢喹啉基的效果较好，其他在环上引入甲基、环中引入氧原子或双键等，对其活性都没有明显的影响。但在 N-苯基甲酸乙酯（K-1064）分子中，氮上的氢被甲酰基取代时（K-1065），其活性明显地增高。如被乙酰基取代时，则活性不仅没有提高，反而会降低（K-942）。这可能是由于分子中甲酰基直接与氮相连（甲酰基 $\mathrm{C}\left\langle{}^{\mathrm{O}}_{\mathrm{H}}\right.$ 相当于醛基）使氮原子更带正电性，使整个分子极性加强，因而增强了活性。但在 N-苯基 N-甲酰氨基甲酸乙酯分子中，氮与羧酸酯基中间引入一个次甲基，活性会降低，可能是由于破坏了氨基甲酸酯的基本结构，其中不含有酰氨基，因而活性降低。

一个具有驱蚊效果的化合物。它本身固有的驱避活性的强弱和有效时间的长短，不仅与该化合物的分子结构有关，而且还与它的物理性质有关。作为涂抹驱蚊化合物，在皮肤的表面空间散发出的药量与该化合物的蒸气压有关，而蒸气压又与每个化合物的沸点成反相关。沸点太低会影响滞留时间，使有效时间缩短，如沸点太高则挥发性减弱，以致影响驱避活性。从所试的化合物中，可以看出，在化学结构相似的情况下，相同压力下的沸点较高时，则驱避效果也较高。由图 1 可以说明，同一系列化合物的驱避活性，有随沸点升高的趋势。这与 Цизин（1972）和 Johson 等（1967）的结论是一致的。

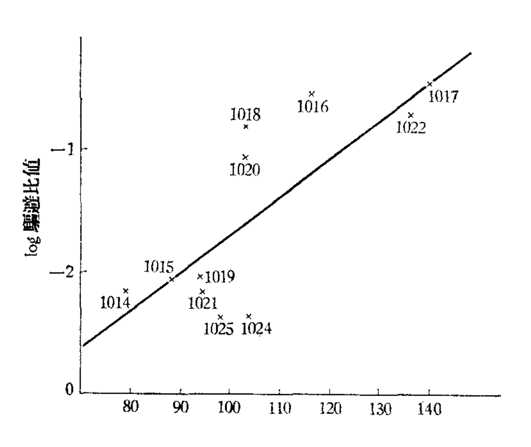


图 1　化合物的沸点与驱避活性的关系
（号码表示化合物编号）

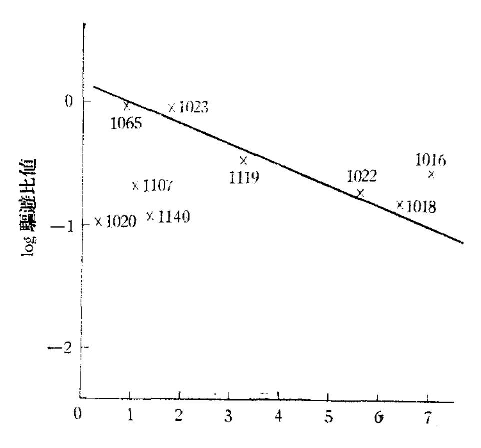


图 2　化合物分配系数与驱避比值的关系
（图中号码系化合物编号）

一般认为效果较好的驱蚊剂的作用，是必须通过皮肤表面散发出来的分子，作用于昆虫的化学感受器官。而化合物是涂在皮肤上，又要与皮肤表面有一定的亲合性，因此它不仅要有一定程度的脂溶性，而且还需要对水有一定的溶解度。 Roadhouse（1953）认为最有希望的驱避剂，应当有最高的脂和水的溶解度。从表 2 中的结果来看，似乎驱避活性高的化合物，分配系数趋向低一些。以一些化合物的分配系数与驱避比值的对数值作图，可粗略地绘出一条直线，这种情况与 Roadhouse 的结论，是相吻合的。在图 2 中有几个点距

离直线较远，这可能是由于 K-1020 的吗啡啉是极性基团，在水中的溶解度大，因而易于水解失效。K-1140 是否由于改变了氨基甲酸酯的基本结构，虽然分配系数也近于 1，但驱避比值较低。而 K-1107 和 K-1016 二者驱避比值相近，分配系数差别较远，还无法解释。

Wright 等（1956；1962）对很多已知驱避剂测量了红外吸收光谱，认为这些驱避剂的吸收光谱在 449—471 cm^{-1} 之间。从表 2 中结果可以看出，在所测量的化合物的强吸收峰与驱避活性，看不出有什么相互关系。

综上所述可以认为：

（1）取代氨基甲酸乙酯化合物，氨基的变化对驱避效果有重要的影响。在 N-一元取代化合物中，取代基为呋喃、环烷、直链烷烃基的活性略大于氮杂环的二元取代化合物，以 N-(α-氨基呋喃）甲酸乙酯的效果较好。N-一元取代基为苯环化合物的活性，有与上相反的趋势，其中以 N-苯基 N-甲酰氨基甲酸乙酯的效果最高。

（2）所试同一系列化合物，由于碳链的增长，或引入烷基等变化，它的效果有随沸点升高而增强的趋势。一般固体化合物的效果要低一些。

（3）化合物的分配系数与驱避效果有一定的关系。活性高的化合物，分配系数应近于 1。即该化合物的脂和水的溶解度都大。

（4）在所测化合物红外强吸收峰波数（cm^{-1}）与活性，看不出有正相关性。

参　考　文　献

Allen, C. F. H. and A. Bell 1944 Ethyl N-tricarboxylate. *Oxg. Syntheses* **24**:60.

Collander, R. 1950 The distribution of organic compounds between iso-obutanol and water. *Acta Chem. Scand.* **4**:1085.

Garson, L. R., J. H. Buckner, et al. 1970 Insect repellency of N,N-diethyl-m-toluamidinea nitrogen isostere of Deet. *J. Eco. Entom.* **63**(4):1116—7.

Gilbert, I. H., H. K. Gouck and C. N. Smith 1955 New mosquito repellents. *J. Eco. Entom.* **48**(6): 741.

———— 1957 New insect repellents. *Soap Chem. Spec.* **33**(6):95, 99, 109.

Johson, H. L., W. A. Skinner, H. I. Maibach, and T. R. Pearson 1967 Repellent activity and physical propertes of ring-substituted N,N-diethyl-benzamides. *J. Econ. Entom.* **60**:173—76.

Johson, H. L., W. A. Skinner 1968 Topical mosquito repellent. 11, Repellent potency and duration in ring-substituted N,N-dialkyl-and-Aminoalkylbenzamide. *J. Med. Chem.* **11**:1265.

Kashin, P. 1967 "*Development of an orally effective insect repellent.*" Annual progress report No. 11TRI-L6021-12 contract No. DA 49-193-MD-2281 11T Research Institute Technology Center Chicago, Illinois 60616 A. D. 663818.

King, W. V. 1954 Chemical evaluated as insecticides and repellents at Orlando, Fla, U. S. Dept. Agr. Handbook 69.

McCabe, E. Y., W. F. Barthel, S. I. Gertler & S. A. Hall 1954 Insect repellents. III N,N-diethylamides. *J. Org. Chem.* **19**:493—98.

Roadhouse, L. A. O. 1953 Laboratory studies on insect repellency. *Can. J. Zool.* **31**:535—46.

Smith, C. M. 1967 Agricult. Handbook USDA. 1967 No. 340.

Wright, R. H. 1956 Physical basis of insect repellency. *Nature* **178**:638.

Wright, R. H. and R. E. Kellogy 1962 Mosquito attraction and repulsion. *Nature* **195**:404.

Zirvi, K. A. et al. 1969 The Biochemorphology of cyclobutanecarboximides. *J. Med. Chem.* **12**(5):923.

Батаев, П. С., В. И. Ставровская 1964 Проблемы медицинской паразитологии и профилактики инфекций стр. 542—4.

Маслии, Л. К., А. П. Качанова, В. Б. Каждан 1970 N, N-дизамещенные эфиры карбаминовой кислоты. *Ж. органической химии* **6**: 706—7.

Цизин, Ю. С., В. В. Владимирова, О. Н. Лучковская 1972 К вопросу о связи между химическим строением и отпугивающими своистровами паров репеллентов. *Мед. паразит и паразит боле.* **12**(2): 180—5.

外 文 摘 要

CHEMICAL STRUCTURE AND BIOLOGICAL ACTIVITY: SYNTHESIS OF N-SUBSTITUTED ETHYL CARBAMATES AND THEIR MOSQUITO REPELLENT ACTIVITES

SECTION OF INSECT REPELLENT RESEARCH

(Institute of Zoology, Academia Sinica)

A series of ethyl N-substituted carbamates was synthesized by the reaction of ethyl chlorocarbamate with the appropriate amines. These chemicals were evaluated for repellent activity to mosquitoes (*Aedes aegypti* L.) on the treated backs of guinea pigs. The results indicated that among the N-monosubstituted compounds tested the ethyl N-(2-furyl) carbamate was most active, but in N,N-disubstituted carbamates the ethyl N-phenyl N-formyl carbamate was superior.

A rough linear relationship between partition coefficient and logarithm value of repellent ratio was observed, a lower partition coefficient would correspond to a higher repellent ratio of the compounds tested.

There is no correlation between the far infrared spectra and repellent ratio of all compounds tested could be observed.